UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1955 — N° 157

LYMPHOSARCOME, LEUCÉMIE LYMPHOÏDE ET FORMES DE TRANSITION

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 25 Novembre 1955

PAR

Denis-Eugène-Émile REISER

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE TROPICALE
CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE MÉDECINE DU TRAVAIL

Né à Montbouton (Territoire de Belfort), le 21 Avril 1929.

Examinateurs de la Thèse

MM. DE GRAILLY, professeur.....	*Président*
REBOUL, professeur.....	*Juges*
LEGER, maître de conférences agrégé.....	
LACHAPÈLE, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547309_0026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1955 — N° 157

LYMPHOSARCOME, LEUCÉMIE LYMPHOÏDE ET FORMES DE TRANSITION

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 25 Novembre 1955

PAR

Denis-Eugène-Émile REISER

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE TROPICALE
CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE MÉDECINE DU TRAVAIL

Né à Montbouton (Territoire de Belfort), le 21 Avril 1929.

Examinateurs de la Thèse

MM. DE GRAILLY, professeur..... *Président*
REBOUL, professeur.....
LEGER, maître de conférences agrégé..... *Juges*
LACHAPÈLE, agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1955

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIÉ, CHELLE, G. PORTMANN.

DOYEN : M. SIGALAS. — ASSESSEUR : M. TAYEAU.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N. BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN MASSE
Clinique d'accouchements	M. RIVIERE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	Dr GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIECHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLEE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	J. GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	N.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	G. PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Anatomie pathologique	LEGER
Anatomie	RIGAUD CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE ROMAIN
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN LENG-LEVY MORETTI LAVIGNOLLE MARTIN-DUPONT DAVID-CHAUSSE J. RIVIERE
Chirurgie générale	LAUMONIER CHAVANNAZ VILLAR TINGAUD DEPAULIS DARMAILLACQ

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE FAUGERE
Ophtalmologie	BESSIERE CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS M. PORTMANN
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'EPEE
Electro-radiologie	LACHAPELE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologi	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE FAUGERE
Puériculture	VERGER PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPERE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR CHAVANNAZ TINGAUD LAPORTE DARMAILLACQ

	MM.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'EPEE
Séméiologie médicale	LAVIGNOLLE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN LEVY MORETTI DAVID-CHAUSSE RIVIERE MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MA FEMME

A MA FILLE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR BIRABEN

CHEF DES TRAVAUX D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

ASSISTANT DU CENTRE ANTI-CANCÉREUX

CROIX DE GUERRE 1939-1945

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé dans sa réalisation.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre gratitude.

A NOS PROFESSEURS

DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A NOS MAITRES

DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MES CAMARADES

DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DE 1re CLASSE TABET

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
SPÉCIALISTE DES HÔPITAUX MARITIMES
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR
COMMANDEUR DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE
OFFICIER DU MÉRITE MARITIME

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF DE 1re CLASSE CONSTANS

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
SPÉCIALISTE DES HÔPITAUX MARITIMES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE 1939-1945

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR A. P. LACHAPÈLE

AGRÉGÉ D'ÉLECTRO-RADIOLOGIE

ÉLECTRORADIOLOGISTE DES HÔPITAUX

DIRECTEUR DU CENTRE ANTICANCÉREUX DE BORDEAUX ET DU SUD-OUEST

MEMBRE DE LA COMMISSION DU CANCER

CONSEIL PERMANENT DE L'HYGIÈNE SOCIALE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDAILLE MILITAIRE

CROIX DE GUERRE

OFFICIER D'ACADÉMIE

Qu'il nous permette de lui exprimer nos remerciements pour la bienveillance avec laquelle il nous a toujours accueilli à la Fondation Bergonié.

MONSIEUR LE DOCTEUR H. LEGER

MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. REBOUL

PROFESSEUR D'ÉLECTRO-RADIOLOGIE ET DE CLINIQUE D'ÉLECTRICITÉ MÉDICALE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DE GRAILLY

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET MICROSCOPIE CLINIQUE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MEMBRE CORRESPONDANT DE LA SOCIÉTÉ MÉDICALE DES HÔPITAUX DE PARIS

MÉDECIN DE LA FONDATION BERGONIÉ (CENTRE ANTICANCÉREUX)

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CHEVALIER DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

CROIX DES SERVICES MILITAIRES VOLONTAIRES

Qui nous a fait le grand honneur d'avoir accepté la présidence de ce jury.

Nous le prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre profond respect.

LYMPHOSARCOME, LEUCÉMIE LYMPHOÏDE ET FORMES DE TRANSITION

INTRODUCTION

Classiquement, les affections tumorales atteignant les tissus hémato-lymphopoïétiques se divisent en deux groupes distincts : d'une part les tumeurs, processus à évolution purement locale, tout au moins avant l'apparition des métastases ; d'autre part les leucoses caractérisées par la prolifération et la diffusion de cellules histologiquement normales ou de cellules malignes.

Or, depuis Sternberg, on hésite de plus en plus à voir dans ces deux entités des processus à limites bien tranchées et on entrevoit des rapports possibles : sans en conserver les critères hématologiques spécifiques de Sternberg, on parle de leucosarcomatose pour désigner une tumeur médiastinale lymphosarcomateuse associée à une leucémie le plus souvent aiguë. On doit de même à Banti la première théorie sarcomateuse des leucémies.

De plus en plus, on tend à donner une individualité propre aux associations tumeurs-leucoses. Or, depuis 1903, date à laquelle la ponction sternale commence à être pratiquée, il a fallu non plus considérer seulement les variations hématologiques du sang, mais aussi celles de la moelle au cours des tumeurs du système hématopoïétique. Il apparaît alors à la lumière de diverses observations anatomo-cliniques une multitude d'états de transition allant de la tumeur isolée, sans manifestations sanguines ou

médullaires, à la leucose. Tous ces états intermédiaires semblent illustrer les différents stades évolutifs que pourrait suivre éventuellement une même maladie débutant par une tumeur du tissu hématopoïétique et dont les cellules envahiraient progressivement tout le système lympho-hématopoïétique.

Ces états de transition — ces degrés différents, pourrait-on dire —, par leur existence, nous rapprochent d'une théorie unitaire faisant des leucoses et des tumeurs deux modalités d'une même maladie de système, dont les différentes formes cliniques seraient les états de transition.

La reconnaissance d'une parenté entre leucémies et tumeurs implique une conséquence anatomo-clinique importante : au cours des leucémies lymphoïdes en particulier, il est habituel de rencontrer diverses manifestations cutanées ; leur dénomination de « leucémides » cache une impossibilité de classement véritable tant leur polymorphisme est fréquent ; le seul caractère commun auquel on peut les rattacher est d'ordre histologique : les cellules qui les forment sont analogues à celles du sang. Ne pourrait-on pas faire de ces leucémides non plus une exagération du processus hyperplasique des leucémies ou un simple dépôt de cellules leucémiques, mais au contraire une production tumorale cutanée associée à une leucose ?

Envisageant les rapports du lymphosarcome et des leucémies lymphoïdes à l'occasion d'un certain nombre d'observations relevées au Centre anticancéreux de Bordeaux et du Sud-Ouest, nous nous proposons de reprendre ces idées.

CHAPITRE PREMIER

LES OBSERVATIONS

Observation I

M. Ga... Georges, vingt-huit ans. Ce malade est vu après ablation d'un ganglion inguinal droit dont la plaie opératoire suppure.

La biopsie pratiquée au niveau de ce ganglion montra qu'il s'agissait d'un processus lymphosarcomateux typique.

A l'examen, on ne trouvait aucune autre adénopathie.

Traitement : radiothérapie et télérœntgenthérapie. Après un certain temps, apparition d'un ganglion dans les régions inguinales droite et gauche.

Après un nouveau traitement radiothérapique, tous ces ganglions fondent et la plaie se cicatrise (8 novembre 1951).

Hémogramme du 11 janvier 1951 :

Globules rouges	4.660.000
Hémoglobine	95 p. 100
Globules blancs	10.000
Polynucléaires neutrophiles	69 p. 100
— éosinophiles	2 p. 100
Petits lymphocytes	2 p. 100
Grands lymphocytes	10 p. 100
Monocytes	17 p. 100

Myélogramme :

Hémocytoblastes	1 p. 100
Myéloblastes	1 p. 100
Myélocytes neutrophiles	27 p. 100
— éosinophiles	2 p. 100
Métamyélocytes neutrophiles	16 p. 100
— éosinophiles	2 p. 100
Neutrocytes	22 p. 100
Petits lymphocytes	2 p. 100
Monocytes	9 p. 100
Erythroblastes	2 p. 100
Erythrocytes polychromatophiles	6 p. 100
— orthochromatiques	10 p. 100

Nous nous trouvons donc en présence d'un processus lymphosarcomateux isolé avec hémogramme et myélogramme entièrement normaux.

Observation II

Mme La... Marie-Antoinette, cinquante ans. Cette malade se présente le 27 juin 1950, car, depuis février, est apparu au niveau de l'aisselle droite un petit ganglion non douloureux, avec un empâtement rouge s'étendant jusqu'à la région thoracique latérale droite. On ne note aucune autre adénopathie.

La biopsie du ganglion axillaire montre « un tissu néoplasique formé de cellules à noyaux clairs, arrondies, indépendantes, remarquables par leur uniformité et groupées en nappes étendues et très denses. Assez nombreuses mitoses, quelques monstruosités nucléaires et plages de nécrose : il s'agit d'un sarcome lymphoblastique ». (Docteur Biraben).

Après traitement radiothérapique : état local et général satisfaisant.

Le 30 novembre 1950, apparaît un ganglion dans la région carotidienne basse. La biopsie pratiquée révèle un aspect de sarcome hématopoïétique de forme jeune, avec différenciation vers la lignée lymphoïde. Nous sommes donc en présence d'un réticulo-lymphoblastosarcome.

Après des phases d'amélioration et de rechutes, pendant lesquelles les territoires ganglionnaires sont le siège de tuméfactions diffuses et douloureuses, la malade sort le 4 décembre 1951 en très mauvais état.

Hémogramme :

Globules rouges	3.630.000
Globules blancs	11.800
Polynucléaires neutrophiles	92 p. 100
Petits lymphocytes	1 p. 100
Grands lymphocytes	1 p. 100
Monocytes	6 p. 100

Chez cette malade, on assiste donc à l'évolution de sarcomes lymphoblastiques diffus laissant le sang entièrement normal.

Observation III

M. Ba... Pierre, soixante ans. Depuis deux ans, adénopathie au niveau du coude gauche ; puis augmentation rapide en volume des ganglions axillaires droits puis inguinaux.

La rate est percutable.

Après application de rayons X, les adénopathies régressent mais, au bout de trois mois, elles sont redevenues très volumineuses et ont atteint d'autres territoires.

Etat général très médiocre.

Hémogramme du 15 juin 1950 :

Globules rouges	4.800.000
Globules blancs	8.000
Polynucléaires neutrophiles	70 p. 100
— éosinophiles	6 p. 100
Petits lymphocytes	10 p. 100
Grands lymphocytes	4 p. 100
Monocytes	10 p. 100

L'examen anatomo-pathologique révèle « un remaniement structural très important avec prolifération de cellules volumineuses pseudo-syncitiales à gros noyaux nucléolés. A partir de ce fond uniforme se différencient des cellules nom-

breuses, assez régulièrement arrondies, à noyaux volumineux et nucléolés. Donc, prolifération réticulaire et hémocytoblastique. On note également une autre différenciation vers de petites cellules rondes, nucléolées ou non (lymphoblastes et lymphocytes) » (Docteur Biraben).

Il s'agit donc d'un malade qui, avec un sang normal, présentait au niveau des aires ganglionnaires de nombreux hémocyto-lymphoblastosarcomes.

Observation IV

Frère A..., soixante-dix ans. Malade sans antécédent pathologique, vu en juin 1949 pour nodules cutanés siégeant sur le tronc et les membres, adhérents à la peau, violacés, mobiles sur les plans profonds, ayant débuté il y a trois mois.

La rate est percutable, il n'existe aucune adénopathie.

La biopsie est en faveur d'une « tumeur nodulaire enchâssée dans un derme scléreux, d'aspect monomorphe, formée d'éléments régulièrement arrondis, mais d'âges différents : les uns très volumineux à cytoplasmes pseudo-syncitiaux, à noyaux nucléolés, représentent les éléments primordiaux des lignées sanguines. La majorité des cellules tumorales est constituée par des éléments plus petits, arrondis, nucléolés, et des cellules de même morphologie et à noyaux dépourvus de nucléoles. Il s'agit d'hémocytoblastes ou prolymphoblastes, de lymphoblastes et de lymphocytes » (Docteur Biraben).

Le terme qu'il convient d'appliquer à cette tumeur est celui d'hémocytoblasto-lymphoblastosarcome.

Hémogramme du 24 juin 1949 :

Globules rouges	3.360.000
Globules blancs	4.800
Polynucléaires neutrophiles	67 p. 100
Petits lymphocytes	6 p. 100
Grands lymphocytes	8 p. 100
Monocytes	18 p. 100
Métamyélocytes neutrophiles	1 p. 100

Myélogramme du 11 juillet 1949 :

Hémohistioblastes	6 p. 100
Prolymphoblastes	5 p. 100
Lymphoblastes	15 p. 100
Prolymphocytes	21 p. 100
Petits lymphocytes	15 p. 100
Grands lymphocytes	8 p. 100
Monocytes	2 p. 100
Polynucléaires neutrophiles	23 p. 100
— éosinophiles	1 p. 100
Myélocytes éosinophiles	1 p. 100
Erythroblastes basophiles	2 p. 100
— polychromatophiles.	1 p. 100

Donc, envahissement important de la moelle sternale par un processus de lymphopoïèse qui ne correspond pas à la lymphocytose du sang circulant très faible. Aspect de leucose lymphatique cryptique coexistant avec une tumeur lymphosarcomateuse.

Observation V

M. Mas... Maurice, quarante-quatre ans. Malade vu le 23 juillet 1949, pour deux ganglions, durs, indolores, de la région carotidienne droite, apparus il y a deux mois et s'étant rapidement étendus au côté opposé et aux autres aires ganglionnaires.

La biopsie d'un de ces ganglions montre « des nappes diffuses de petites cellules rondes, à noyaux souvent nucléolés avec parfois anomalies et mitoses. Aspect d'un lymphosarcome lymphoblastique typique » (Docteur Biraben).

Hémogramme du 30 août 1949 :

Globules rouges	3.780.000
Globules blancs	7.000
Polynucléaires neutrophiles	70 p. 100
— éosinophiles	3 p. 100
Petits lymphocytes	4 p. 100
Grands lymphocytes	1 p. 100
Monocytes	22 p. 100

Myélogramme du 26 août 1949 :

Hémocytoblastes	1 p. 100
Myélocytes neutrophiles	7 p. 100
Métamyélocytes neutrophiles	5 p. 100
— éosinophiles	1 p. 100
— basophiles	7 p. 100
Polynucléaires neutrophiles	39 p. 100
Lymphoblastes	1 p. 100
Petits lymphocytes	24 p. 100
Grands lymphocytes	6 p. 100
Monocytes	7 p. 100

En somme, moelle présentant une réaction lymphoïde importante.

Chez ce malade, il y a donc coexistence de sarcomes lymphoblastiques avec sang normal et d'une réaction lymphoïde dans la moelle.

Ici encore, tout est en faveur d'une cryptoleucosarcomatose lymphoïde.

Observation VI

M. Fer... Abd., quarante-six ans. Il s'agit d'un malade vu pour une masse ganglionnaire de la région carotidienne droite, dure, indolore, adhérente à la peau avec nombreux ganglions dans les deux aines et dans le creux axillaire droit.

La rate est percutable et palpable.

Le foie est volumineux et douloureux. De plus, il existe une hypertrophie amygdalienne provoquant une dyspnée respiratoire.

Hémogramme du 30 novembre 1950 :

Globules rouges	5.100.000
Globules blancs	28.000
Polynucléaires neutrophiles	8 p. 100
Lymphoblastes	2 p. 100
Grands lymphocytes	59 p. 100
Petits lymphocytes	25 p. 100
Monocytes	6 p. 100

Hémogramme du 12 décembre 1950 :

Globules rouges	3.300.000
Globules blancs	288.000

« Formule incomptable montrant une extrême abondance de cellules rondes de types petits et grands lymphocytes en égale quantité. Quelques lymphoblastes (1 à 2 p. 100). Polynucléaires à peu près inexistants » (Docteur Biraben).

Hémogramme du 16 décembre 1950 :

Globules rouges	2.960.000
Globules blancs	488.000

Formule incomptable : petits lymphocytes, grands lymphocytes, quelques lymphoblastes, et quelques rares éléments de type hémocytoblastique.

Myélogramme montrant un aspect typique de leucémie lymphoïde.

Adénogramme montrant « un frottis constitué par des nappes de cellules arrondies à cytoplasme homogène avec parfois quelques grains azurophiles à noyaux quelquefois nucléolés. D'autres éléments plus volumineux ont l'aspect d'hémocytoblastes » (Docteur Biraben).

Il s'agit donc d'un lymphosarcome avec un caractère de jeunesse assez accusé des éléments cellulaires.

Après la radiothérapie, on assiste à une fonte des ganglions, alors qu'en même temps apparaissait dans le sang une leucocytose considérable (hémogrammes des 12 et 16 décembre 1950). L'autopsie pratiquée ensuite montre une rate volumineuse dont la structure histologique est celle d'un lymphosarcome.

Observation VII

Enfant Gu... Francette, fille, sept ans. Depuis trois semaines est apparue dans la région inguinale droite une volumineuse tumeur, dure, lisse, adhérente aux plans profonds, provoquant un œdème et une circulation collatérale de la cuisse, avec irradiations à la région mammaire du même côté.

Légère hépatomégalie, quelques ganglions axillaires gauches.

Adénogramme du 20 août 1953 :

L'étalement de la pulpe ganglionnaire montre parmi les nappes d'hématies, des éléments nucléés nombreux qui sont dans leur quasi-totalité des grands lymphocytes accompagnés de quelques formes jeunes du type prolymphocytes. Cet aspect est en faveur d'un processus lymphosarcomateux.

Hémogramme du 19 août 1953 :

Globules rouges	3.540.000
Globules blancs	3.600
Polynucléaires neutrophiles	18 p. 100
Grands lymphocytes	44 p. 100
Petits lymphocytes	21 p. 100
Monocytes	15 p. 100
Cellules à tendance plasmocytaire	2 p. 100

Après radiothérapie, l'enfant sort en bon état général, les adénopathies ont bien rétrocédé.

Le 22 octobre 1953, elle revient porteuse d'une forte adénopathie sous-maxillaire gauche, dure, mal limitée, non douloureuse; par ailleurs, l'abdomen est météorisé, tendu, avec forte circulation collatérale.

Le myélogramme révèle une métaplasie lymphoïde de la moelle.

Hémogramme :

Globules rouges	3.000.000
Globules blancs	4.000
Polynucléaires neutrophiles	4 p. 100
— éosinophiles	1 p. 100
Monocytes	5 p. 100
Lymphoblastes	1 p. 100
Prolymphocytes	4 p. 100
Grands lymphocytes	73 p. 100
Petits lymphocytes	12 p. 100

Hémogramme du 16 novembre 1953 :

Globules rouges	1.365.000
Globules blancs	2.000
Polynucléaires neutrophiles	10 p. 100

Monocytes	2 p. 100
Prolymphocytes	6 p. 100
Grands lymphocytes	60 p. 100
Petits lymphocytes	12 p. 100

L'enfant meurt le 27 novembre 1953.

Nous voyons donc dans l'observation ci-dessus, comme dans la précédente, la coexistence d'une leucémie lymphoïde décelable dans le sang circulant et dans la moelle, et d'un lymphosarcome.

Observation VIII

M. C.., Ernest, soixante-dix-sept ans. Le malade est vu le 7 mai 1951 pour une tumeur de l'angle interne de l'œil droit avec adénopathie dans les régions cervicales, axillaires et inguinales, une rate palpable. L'examen histologique de la tumeur montre un tissu inflammatoire sans épithélioma.

La biopsie d'un ganglion préclaviculaire gauche montre « une prolifération cellulaire très monomorphe avec abolition de la structure ganglionnaire normale; on voit à l'intérieur d'une coque fibreuse des nappes d'éléments cellulaires régulièrement arrondis à noyaux ronds et nucléolés (lymphoblastes), on note aussi quelques éléments plus volumineux du type hémocytoblaste » (Docteur Biraben).

Il s'agit donc d'un aspect tout à fait caractéristique de sarcome lymphoblastique.

Hémogramme :

Globules rouges	4.360.000
Globules blancs	22.800
Polynucléaires neutrophiles	20 p. 100
— éosinophiles	1 p. 100
Petits lymphocytes	53 p. 100
Grands lymphocytes	3 p. 100

Myélogramme du 6 juin 1951 :

Hémocytoblastes	2 p. 100
Polynucléaires neutrophiles	20 p. 100

Lymphoblastes	10 p. 100
Prolymphocytes	18 p. 100
Grands lymphocytes	27 p. 100
Petits lymphocytes	19 p. 100
Monocytes	1 p. 100
Proérythroblastes	1 p. 100
Erythroblastes basophiles	2 p. 100

Ici encore on assiste à un processus lymphosarcomateux du type lymphoblastique avec invasion du sang et de la moelle par un processus leucosique.

Observation IX

M. B... Noël, soixante-sept ans. Il s'agit d'un malade présentant quelques rares ganglions sous-maxillaires, axillaires et inguinaux, avec une formule de leucémie lymphoïde (novembre 1949).

La biopsie d'un ganglion inguinal montra « une nappe lymphocytaire diffuse, sans aucune structure ganglionnaire reconnaissable; les cellules sont des lymphocytes et quelques lymphoblastes; très légère hyperplasie de la trame réticulaire avec de très rares cellules arrondies à noyaux nucléolés, de type hémocytoblastique. Mitoses rares; cette structure ne peut être interprétée que comme un lymphosarcome » (Docteur Biraben).

Quelques mois avant, le malade avait une leucocytose sanguine à 600.000.

A la suite de plusieurs traitements radiothérapiques, la leucocytose du sang est descendue à 40.000 en même temps que l'état général s'améliorait.

Cinq mois après, on assiste à une altération nouvelle de l'état général avec signes d'asystolie, rate percutable et leucocytose à 900.000.

Grâce à la radiothérapie, associée aux transfusions, tous ces signes rétrocèdent et la leucocytose retombe à 10.000.

En mai 1951, la biopsie d'une tumeur de la corde vocale droite révèle l'existence d'un épithélioma pavimenteux épidermoïde, qu'on traite par les rayons X. La leucocytose est

alors à 97.000, avec presque exclusivement de grands lymphocytes.

En décembre 1951, la leucocytose est à 900.000. Le traitement radiothérapique la fait descendre à 300.000.

Le malade meurt au début de 1952.

L'aspect hématologique des frottis sanguins et médullaires fut toujours celui d'une leucoce lymphatique avec prédominance de lymphocytes et présence de quelques lymphoblastes et monocytes.

Chez ce malade évolua ainsi une leucémie lymphoïde chronique avec coexistence d'un lymphosarcome ganglionnaire.

Observation X

M. Cl... Roger, quarante-sept ans. Ce malade vient consulter le 28 novembre 1950 pour adénopathies sous-mentales et carotidiennes gauches, axillaires et carotidiennes droites. Un ganglion sous-mental dont on a fait la biopsie révèle une tumeur ganglionnaire primitive du type lymphosarcome.

La rate est percutable.

Le myélogramme fait porter le diagnostic de leucose lymphatique.

Le traitement radiothérapique fait disparaître les adénopathies et, en mars 1952, l'état général du malade est relativement satisfaisant. Les différents hémogrammes montrent une leucocytose oscillant entre 10.000 et 15.000 éléments avec prédominance de petits et grands lymphocytes.

Il s'agit encore d'une leucose lymphatique manifeste dans le sang et dans la moelle coexistant avec des tumeurs ganglionnaires lymphosarcomateuses.

Observation XI

M. Guy... Edmond, soixante-huit ans. Lorsqu'il est vu, ce malade est atteint de leucémie lymphoïde découverte à l'occasion d'un examen de sang au cours d'un eczéma suintant.

Il existe de plus quelques ganglions inguinaux de très faible volume, une légère hépatomégalie, mais pas de rate percutable. On remarque aussi de nombreuses leucémides cutanées.

Hémogramme du 6 novembre 1951 :

Globules rouges	3.700.000
Globules blancs	35.600
Polynucléaires neutrophiles	17 p. 100
Prolymphocytes	4 p. 100
Grands lymphocytes	52 p. 100
Petits lymphocytes	23 p. 100
Monocytes	4 p. 100

La biopsie des leucémides cutanées montre qu'il s'agit d'une lymphosarcomatose.

Un prurit tenace apparaît, que l'uréthane améliore, et on assiste à l'apparition de volumineuses adénopathies axillaires et inguinales.

L'hémogramme pratiqué alors montre cette formule :

Globules rouges	4.400.000
Globules blancs (grands et petits lymphocytes)	23.000

Le myélogramme révèle une égale pauvreté de la lignée granuleuse et de la lignée rouge en éléments jeunes, contrastant avec une grande abondance de cellules de la lignée lymphoïde, comprenant en proportion à peu près normale des cellules nucléolées (lymphoblastes) et des lymphocytes mûrs. Il s'agit donc d'un myélogramme typique de leucose lymphatique, avec tendance à l'aplasie érythropoïétique.

Il s'agit ici d'un ensemble réalisant une leucémie lymphoïde à forme médullo-cutanéo-sanguine.

CHAPITRE II

LES FAITS ANATOMO-CLINIQUES DÉJA PUBLIÉS

En 1873, Taylor décrit pour la première fois l'association d'un sarcome d'origine lymphoïde et d'un processus leucémique chez un enfant de douze ans atteint d'une tumeur du médiastin antérieur avec hypertrophie ganglionnaire généralisée. On relève ensuite dans les années qui suivent diverses observations de Smith, Gowans, Morrisson, Turner, Packard, Dreschfeld, pour la littérature américaine ; celles de Palma et Reimann pour l'Allemagne (Louet).

C'est en 1900 que paraît en France la première thèse envisageant les rapports possibles entre une tumeur du thymus et une leucémie.

Rocaz, en 1902, publie l'observation d'un enfant mort de leucémie aiguë chez lequel l'autopsie découvre une tumeur médiastinale.

Il faut pourtant attendre les mémoires de 1903, 1905 et 1916 pour que Sternberg décrive avec précision cette association anatomo-clinique et en fasse un syndrome particulier avec des critères histologiques propres. Il crée le terme de leucosarcomatose.

En 1921, Webster publie 4 cas de leucosarcomatose et en relève 22 dans la littérature.

Flashman et Léopold, en 1939, rassemblent 107 cas dont

60 à point de départ médiastinal ; en 1948, Rosenow, Hauswirth et Lansman font dans les *Acta Haematologica* une revue portant sur plus de 150 observations.

Toutes ces observations jusqu'alors se contentent de noter la succession ou l'association d'une tumeur lymphosarcomateuse et d'une image leucémique. Dans la plupart des cas, il y avait absence de myélogramme ; il faut attendre des observations comme celles de Huguenin, Delarue et Saracino, ou celles de Dreyfus et Milliez, comportant les résultats d'une ponction sternale pour entrevoir d'autres formes de transition que les leucosarcomatoses.

Au cours des différentes formes de transition, il convient de considérer deux phases : l'une tumorale, l'autre hématologique, se traduisant par une image de leucémie à l'hémogramme ou par une cryptoleucose.

La tumeur est constituée dans la majorité des cas par un lymphosarcome, quelquefois par un réticulosarcome dont on connaît la proche parenté histologique, car il n'est pas rare que, soit d'emblée, soit secondairement, apparaissent dans cette tumeur des images lymphosarcomateuses.

Ce lymphosarcome — soit lymphocytome, soit lymphoblastome — siège dans la majorité des cas, 84 % pour Webster, 82 % pour Louet, dans la partie antérieure du médiastin. Cette localisation se signalera au clinicien par l'habituel syndrome de compression, avec sa dyspnée, sa toux, sa circulation collatérale, ou parfois par une pleurésie séro-fibrineuse ou hémorragique.

Très souvent, les signes d'alarme sont des signes d'accompagnement témoignant déjà de l'envahissement du système lymphatique : une adénopathie cervicale (Huguenin, Delarue et Saracino), une tumeur cervicale et une splénomégalie (Fiessinger et Gaultier) ; une polyadénopathie serait constante et se rencontrerait dans 55 % des cas (Taylor, F.C. Turner, Wagner, Landau) ; l'hépato-

mégalie et la splénomégalie également font partie des signes le plus souvent associés (Gowans, de Lavergne et Debenedetti). Parfois, on note la présence de tumeurs cutanées polymorphes (Packard F. A., Paltauf R., Smith).

La seconde localisation du lymphosarcome se rencontre au niveau des organes internes du cou. Selon Prade, sur 49 cas de lymphosarcome, 33 appartiennent au cou. La tumeur affecte en premier lieu les ganglions cervicaux ; il importe d'ailleurs de souligner que les formes mixtes du médiastin et du cou sont fréquentes et que les adénopathies cervicales peuvent constituer le premier signe d'un sarcome médiastinal.

Le lymphosarcome des ganglions cervicaux a un début en général très insidieux. On découvre le plus souvent fortuitement une tumeur formée d'un ou plusieurs ganglions, plus ou moins volumineux, de consistance dure, formant progressivement un plastron adhérent aux plans profonds et superficiels et pouvant s'ulcérer à la peau ; la circulation collatérale, les phénomènes asphyxiques et douloureux sont habituels ; les lourdeurs de tête, les céphalées, les paralysies laryngées, les atteintes du sympathique cervical se rencontrent aussi fréquemment.

Le lymphosarcome amygdalien occupe la seconde place dans les sarcomes du cou ; il se signale par une adénopathie sous-angulo-maxillaire le plus souvent (Dreyfus et Millica), ou par des troubles divers tels que la sialorrhée ou la dysphagie (Sabrazès et Prade).

Plus rare est le sarcome de la parotide ; il n'a pas d'autre signe qu'une tuméfaction indolore unilatérale.

Du fait de la grande dispersion du système lymphatique, il existe d'autres localisations du lymphosarcome dont la fréquence est très variable. Sur les 107 cas rassemblés par Flashman et Léopold, mis à part 60 sarcomes du médiastin et 11 ganglionnaires, on relève 11 lymphosarcomes de la rate qui semble venir au troisième rang de ces localisations tumorales. Ensuite, dans cette statistique, viennent

2 sarcomes du péritoine, 2 du fémur, 2 de la cage thoracique, 2 de la dure-mère, 2 de l'intestin, 1 du col de l'utérus, 1 de l'ovaire, 1 de la prostate.

Dans la thèse de Louet, nous trouvons une observation de Sternberg sur un lymphosarcome du sein, une autre du même auteur sur une tumeur du crâne ; une observation de Warthin faisant état d'un lymphosarcome de l'iléon, ainsi qu'une de Paltauf R., une autre de Martin F. sur un lymphosarcome de la plèvre.

Une localisation particulièrement intéressante est la localisation cutanée du lymphosarcome.

Les dermatologistes furent les premiers à signaler les leucoses à formes cutanées ou cutanéo-ganglionnaires avec sang leucémique et parfois myélogramme normal. Ces tumeurs, qui constituent un chapitre spécial des hématodermies à forme tumorale, peuvent se présenter en effet comme le symptôme initial de l'affection, précédant les adénopathies ou l'hypertrophie splénique.

Ces manifestations cutanées ne présentent souvent aucun signe de spécificité : ce sont des érythèmes, des papules, des éléments vésiculo-bulbeux, ce sont les « leucémides » d'Audry ; d'autres manifestations sont représentées par des nodules, des tumeurs ou au contraire par des infiltrats plus diffus situés profondément dans le derme.

Nous trouvons dans la littérature 9 observations de de Graciansky et Paraf publiées sous le nom de leucémie lymphoïde subaiguë avec manifestations cutanées. Entre autres, nous retenons le cas de Gougerot et Varay avec un sang comportant 55.000 leucocytes dont 60 p. 100 de lymphocytes, le myélogramme étant normal ; le cas de Lütz et Rössle, qui rapportent l'observation d'une femme de cinquante-cinq ans dont l'affection dura pendant sept années avec un sang de leucémie lymphoïde et une érythrodermie, le myélogramme étant lui aussi normal. De leur côté, Margarot, Rimbaud et Ravoire publient, sous le titre de lymphadénie aleucémique avec manifestations

cutanées tumorales, l'observation d'un homme de quarante ans qui présentait sur le dos et la poitrine de petites lésions de siège hypodermique, sans manifestations ganglionnaires. Un examen après biopsie montre la présence presqu'exclusive de lymphocytes adultes. Sept mois après, ces tumeurs cutanées ont augmenté, les plus importantes siègent sur le cuir chevelu et le front et sont de couleur rouge violacée. Des adénopathies apparaissant ensuite, l'image histologique d'un ganglion biopsié montre un bouleversement de son architecture, avec des lymphocytes en mitose et un effondrement de la capsule.

Tout aurait pu évoquer une leucémie lymphoïde, mais l'hémogramme est strictement normal ; un myélogramme ne fut pas pratiqué.

Florentin, Girard, Jacob, Bender relatent l'observation d'un homme de cinquante-neuf ans opéré en 1938 d'une tumeur à la cuisse dont l'examen révèle la nature sarcomateuse. Après l'intervention, on assiste à une floraison de nodules et d'éruptions sur tout le corps ; l'hémogramme, pour sa part, montrant une leucocytose avec 92 p. 100 de lymphocytes et de lymphoblastes. La biopsie cutanée, de son côté, révèle un amas serré de lymphoblastes ; le myélogramme donne une formule exclusivement lymphoblastique.

A la lumière de ces différentes observations, il semble qu'un rapport étroit unit les lymphosarcomes cutanés et les leucoses lymphoïdes.

Si les différents lymphosarcomes se traduisent du fait même de leurs localisations par des signes propres à chacun d'eux, ils possèdent un ensemble de signes généraux communs : l'état général est le plus souvent peu touché à la phase tumorale, tout au plus constate-t-on un peu de pâleur, d'asthénie.

Toujours, lorsqu'on peut être le témoin de la phase tumorale, la formule et la numération sanguine sont nor-

males, parfois il peut exister une anémie modérée (Huguenin, Delarue et Saracino, Harrison), une leucopénie légère (Huguenin, Delarue et Saracino), une polynucléose (Cooke, Aubertin), une légère réaction myéloïde ou érythroblastique, une mononucléose.

Le myélogramme peut ne rien révéler, mais il peut permettre de découvrir précocement une infiltration leucoblastique (cas de J. Bernard, cas de Huguenin, Delarue et Saracino).

Telle est la phase tumorale isolée ou associée à une leucose ; cette deuxième éventualité est d'ailleurs la plus fréquente. Mais certains auteurs, en particulier J. Bernard, pensent que l'individualisation d'une phase tumorale pure ne fait pas de doute.

La phase de leucose peut succéder à la précédente, mais c'est le fait d'observations exceptionnelles, et le plus souvent tumeurs et dissémination cellulaire sont découvertes d'emblée.

L'évolution vers la leucémie est la plus fréquente et c'est cette association tumeur-leucémie qui fut la première remarquée et qui constitue la première forme de transition. Le passage à la leucémie, lorsqu'on a pu le saisir, se fait dans un temps très variable, mais en général assez rapide : six semaines (Wagner), deux mois (Cooke), les plus longs étant les cas de Dreyfus et Milliez (quatorze mois) et de Borchardt (sept mois). Il est prouvé que la radiothérapie accélère considérablement l'apparition de la leucose (Debray).

Outre une anémie importante, on découvre une leucocytose parfois considérable (800.000 dans un cas de Louet). Les formes avec leucopénie ne sont pourtant pas exceptionnelles.

Le type cellulaire le plus fréquent est embryonnaire avec une orientation lymphoblastique. Dans de nombreuses observations de Louet, les cellules indiffé-

renciées représentaient 96 à 98 p. 100 du chiffre total des leucocytes; ce chiffre varie évidemment : il n'est que de 6 p. 100 dans une observation de Fontan, Verger et Mlle Jourdain. Quant à la proportion des lymphoblastes, elle varie aussi considérablement, pouvant atteindre 88 p. 100 dans une observation de de Lavergne et Debenedetti.

Il semble que la forme chronique de la leucémie soit exceptionnelle.

Quant au myélogramme, il montre une nappe de cellules leucosiques du type embryonnaire, généralement, avec une orientation lymphoblastique.

Lorsque l'image leucémique apparaît, l'évolution se précipite et le tableau clinique marque une aggravation : température à 39°-40°, asthénie, pâleur, hémorragies sous forme d'épistaxis, de rectorragies, de purpura, temps de saignement très allongé, signe du lacet positif, caillot irrétractile, numération des plaquettes : 15.000 à 30.000 au mm^3.

L'évolution totale de la maladie varie de deux à trente-six mois (Isaac).

Telle est en général la phase leucémique au cours des lymphosarcomes. Mais diverses observations rapportées depuis 1940 et comportant un myélogramme, montrent d'emblée une image typique de crypto-leucose, individualisant ainsi une phase aleucémique. Les cas publiés par Huguenin, Delarue et Saracino sont particulièrement caractéristiques. Ces auteurs citent l'observation d'un homme de cinquante-cinq ans, porteur d'une tumeur cervicale dont le début remonte à six mois ; une radiographie médiastinale montre, outre une large opacité de la corne supérieure du hile gauche, une ombre hilaire droite très marquée. Le caractère de cette masse pluriganglionnaire permet de parvenir au diagnostic de lymphosarcome ganglionnaire cervico-médiastinal. L'hémogramme montre une légère anémie ; l'examen histologique du ganglion

révèle une image de lymphomatose. Après radiothérapie, la ponction sternale donne 95 p. 100 d'éléments lymphoïdes (lymphoblastes, grands et petits lymphocytes). L'hémogramme reste quasi normal.

Nous assistons ici à l'association d'un sarcome lymphoblastique et d'une leucose lymphoïde révélée seulement par le myélogramme. L'évolution de cette forme est aussi rapide que dans la forme leucémique, on assiste à des hémorragies diverses et la mort survient dans un tableau clinique de leucose aiguë.

Une autre forme très proche de la précédente ressort d'autres observations ; elle se caractérise par une image subleucémique du sang, un myélogramme montrant un envahissement par des cellules de la lignée lymphoïde et un lymphosarcome. La leucose est ici révélée surtout par le myélogramme, mais il existe une atteinte légère du sang. Tel est le cas de Huguenin, Delarue et Saracino : un homme de soixante ans est vu en décembre 1940 pour de volumineuses adénopathies cervicales, d'autres ganglions sont perçus dans les régions axillaires et inguinales, le médiastin est indemne. L'hémogramme montre 21.520 leucocytes, dont 64 p. 100 de moyens mononucléaires. Le myélogramme a un aspect uniforme, on y compte 97 p. 100 d'éléments de la lignée lymphoblastique. L'aspect histologique du ganglion est celui d'un lymphoblastome.

Le malade est soumis à une téléradiothérapie totale.

Quelques jours avant le décès, l'hémogramme montre 4.980 globules blancs, dont 91 p. 100 d'éléments lymphoïdes.

Un quatrième type de leucose au cours d'un lymphosarcome est représenté par l'observation du type de celle de Dreyfus et Milliez : une femme âgée de soixante-trois ans présente une hypertrophie des glandes salivaires et lacrymales, une polyadénopathie généralisée, cinq petites tumeurs sous-cutanées médiofrontales, une tumeur

osseuse de la face dorsale de la troisième phalange de l'auriculaire droit ; l'image médiastinale est normale. Le frottis ganglionnaire est uniforme et présente exclusivement des lymphoblastes. L'hémogramme donne 12.800 leucocytes, avec 42 p. 100 de lymphoblastes. Le myélogramme est normal, mais six mois après il montre pourtant 27 p. 100 de lymphoblastes.

Il s'agit ici d'un sang à image leucémique contrastant avec un myélogramme inchangé ou très discrètement envahi par des cellules anormales.

L'allure clinique de cette forme est également remarquable : la lymphoblastémie ne s'est traduite par aucun grand retentissement sur l'état général, la fièvre est restée discrète, les hémorragies ont été absentes, aucun phénomène infectieux bucco-pharyngé ne s'est produit.

En somme, ce type de leucose est remarquable par sa pauvreté en symptômes et par son évolution lente mais malgré tout fatale.

Nous retrouvons dans ce même type, l'observation de Lütz et Rössle où la leucémie évolua sur le mode chronique pendant sept ans, sans que la moelle présente à aucun moment une tendance à la métaplasie lymphoïde.

A la lumière des différentes publications relevées dans la littérature, il est certain que leucoses et tumeurs du type lymphoïde ont de nombreux points communs.

Parmi les faits considérés, nous trouvons la prolifération maligne et généralisée d'éléments dérivés de la cellule mésenchymateuse : ce sont les cellules sanguines, support des leucoses ; à côté de ce processus peuvent se développer en divers points des formations tumorales (leucoses à tumeurs). D'autre part, nous trouvons la tumeur du système hématopoïétique à potentiel évolutif variable susceptible d'une généralisation et pouvant s'accompagner de ce fait d'une leucose, dont les étapes de diffusion constitueraient les différentes formes de transition.

Il n'y aurait qu'un pas pour revenir à l'idée d'un début

local des leucoses, d'autant plus qu'on a pu — par les méthodes actuelles de microscopie — découvrir une analogie entre les cellules tumorales et sanguines. Louet déjà écrivait : « On est impressionné par la ressemblance qui existe entre les cellules de la tumeur et les éléments que nous avons décrits dans le sang. »

Même si beaucoup d'auteurs, Debray en particulier, se refusent à aller aussi loin dans le problème, il est incontestable que les deux processus peuvent s'associer, ainsi qu'en témoignent de nombreuses observations cliniques.

Grâce à l'expérimentation, il est possible de donner plus d'importance aux arguments cliniques, d'affirmer que la parenté tumeur-leucose est une réalité biologique, mais aussi de trouver une étiologie commune à ces deux processus.

CHAPITRE III

LES FAITS EXPÉRIMENTAUX

En 1923, Naegeli, dans son traité des maladies du sang, affirmait qu'il n'existait pas de « tumeur localisée avec leucémie ». Mis à part les arguments d'ordre clinique, la raison principale qu'il opposait à une telle association était l'impossibilité de transmettre les tumeurs, alors qu'expérimentalement la « leucémie infectieuse » des poules ou érythroblastose pouvait être inoculée d'animal à animal.

Il s'agissait dès lors de prouver que par inoculation ou par greffe on pouvait obtenir indifféremment tantôt des leucoses, tantôt des tumeurs.

Les premières expériences en date furent celles de Fischer, Wasel et Burgler, Walter qui, opérant sur des souris, obtinrent par des injections d'indol, tantôt des leucémies, tantôt des tumeurs. Ces travaux avaient le défaut, il est vrai, de ne pas s'adresser à un matériel strictement biologique.

Plus tard, Guérin, inoculant des poulets dans le muscle pectoral avec un fragment de sarcome de Rouss, avait obtenu sur un grand nombre d'expériences une tumeur mésentérique et une leucémie avec spléno-hépatomégalie. Cette tumeur réinoculée à deux poulets détermine chez l'un l'apparition d'une tumeur kystique du rein, chez l'autre une prolifération dans le sang de cel-

lules jeunes, processus très proche d'une leucémie. Si, sur le plan expérimental, ces expériences étaient presque concluantes, il était certain que, devant de tels cas isolés, on ne pouvait y voir qu'une coïncidence fortuite.

Ch. Oberling et Guérin, reprenant les travaux d'Ellermann et Bang sur la leucose transmissible des poules, furent à l'origine des principaux travaux expérimentaux. Ils montrent en particulier l'importance du terrain dans l'éclosion des leucoses et des tumeurs et le rôle du virus dans l'étiologie de ces deux processus.

La leucémie infectieuse ou encore érythroblastose des poules, à laquelle s'adressent ces auteurs, est une maladie spontanée de la poule, elle s'observe avec une fréquence variable aux U.S.A. et en Europe : elle est transmissible par injection de sang, de suspension d'organes, de filtrat sur bougie : c'est une affection à virus.

Or, Ch. Oberling et Guérin savaient, grâce aux recherches de Ratcliffe et de Furth, que ce virus déterminait une prolifération élective des cellules jeunes du type érythroblastique dans la moelle et que, secondairement, ces cellules apparaissaient dans le sang. Ce virus possédait donc un cytotropisme spécifique; par inoculation, il permettait de produire à volonté un processus très proche de la leucose.

Ainsi il apparaissait que si l'on parvenait à modifier le tropisme de ce virus et à lui conférer une affinité nouvelle pour un autre tissu, soit conjonctif, soit épithélial, on aurait une grande probabilité de la parenté étiologique des deux processus. Auparavant, les auteurs éliminèrent tous les facteurs dépendant du terrain récepteur qui aurait pu se modifier lui aussi et posséder des modalités réactionnelles différentes sous l'action du virus. Le blocage à l'aide de colloïdes électro-négatifs, par le thorotrast, par injection de pulpe embryonnaire, par terre d'infusoires, resta sans résultats, de sorte que les expérimentateurs s'attachèrent à modifier le tropisme du virus.

Ils arrivèrent à ce résultat en soumettant du sang et des fragments d'organes à un séjour à la glacière et dans la glycérine pour une durée variable.

Le comportement du virus est changé radicalement : dans le sang apparaissent un grand nombre d'hémocytoblastes, les tissus sont, à l'échelle microscopique, le siège de petites masses tumorales ; le foie, la rate, le rein, la thyroïde sont les principaux organes touchés par le virus.

Il y a donc une déviation du tropisme viral, en même temps que les tumeurs atteignent surtout les éléments réticulo-endothéliaux à proche parenté histologique des cellules sanguines.

Au cours des expériences successives, la localisation du virus s'est étendue aux endothéliums vasculaires, aux cellules conjonctives, créant le plus souvent des sarcomes. Oberling et Guérin obtiennent 14 tumeurs au point d'inoculation, dont 11 sarcomes; dans la plupart des cas, les animaux présentent des manifestations leucémiques dont ils meurent avant le développement complet de la tumeur.

Dans un cas, un sarcome apparaît sans modifications sanguines. En pleine phase d'évolution, ces auteurs constatent l'apparition de « métastases » dont la structure est pourtant différente de la tumeur principale ; ils voient dans ce fait l'action directe du virus sur de nouvelles souches de cellules, d'autant plus qu'en même temps une nouvelle forme de leucémie, à type myéloïde avec érythroblastose, apparaît.

A partir des sarcomes obtenus, Oberling et Guérin pratiquent des greffes intrapectorales à 32 poulets ; cette transmission n'a été suivie d'aucune tumeur, mais on a constaté 19 érythroblastoses. Ici encore, ce résultat négatif peut s'expliquer par l'évolution extrêmement rapide du processus leucémique.

Ainsi, les expériences de ces auteurs confirment la parenté étiologique possible entre leucémies et tumeurs ; un sang de leucémie infectieuse peut déterminer un sar-

come et une leucémie du même type ou d'un type différent, un sarcome peut lui-même s'associer à un processus de leucose. Toutefois, on peut penser que toute injection de sang ou de suspension d'organes, de même que toute greffe de tumeur, peuvent transmettre à la fois le virus infectieux et la cellule tumorale, si bien que dans ces expériences on pourrait rapporter la tumeur à la cellule cancéreuse et la leucose au virus du sang.

Malgré tout, il ressort de ces travaux une probabilité de plus, une preuve de la parenté étiologique des deux processus : il est incontestable que, dès la modification du cytotropisme du virus, le pourcentage des réussites a augmenté, le nombre des sarcomes et des leucoses s'est multiplié.

Rothe - Meyer et Engelbreth - Holm, travaillant aussi sur un matériel érythroblastique, obtiennent chez un coq, sans modification du cytotropisme, une leucémie du type myéloïde, avec production sarcomateuse du tibia droit. Il apparaît ainsi que, spontanément, le tropisme du virus peut se modifier *in vivo*, de telles modifications ne dépendent donc pas uniquement des conditions expérimentales. Tumeurs et leucoses peuvent ainsi apparaître simultanément chez l'animal hors de l'expérimentation.

Abandonnant l'étude des leucémies infectieuses, Furth étudie une souche transmissible de leucémie lymphoïde. Au cours d'inoculations successives, il obtient, sur 294 poulets inoculés, 131 leucémies lymphoïdes, dont 60 avec productions lymphomateuses, 10 cas de leucémie associée à des tumeurs, quelques formes lymphoïdes aleucémiques, des formes myéloïdes.

Ces travaux nous rapprochent des processus leucémiques des mammifères, non seulement par la nature de la leucémie, mais aussi par l'existence de véritables formes de transition. Ce même auteur, reprenant ces expériences sur la souris, obtient des leucémies lymphoïdes, des lymphomes aleucémiques et de véritables lymphosarcomes.

Furth en arrive même à la conclusion qu'aucune différence n'existe entre les cellules tumorales et sanguines.

Opérant sur le même animal, Storti démontre la réalité de leucoses secondaires à une tumeur initialement localisée. Il remarque de plus que des migrations cellulaires partant d'un point précis peuvent aboutir à des métastases, prenant le type nodulaire, ou le type hyperplasique diffus.

Continuant les recherches sur les leucoses et tumeurs des mammifères, Roussy et Guérin M. et P. entreprennent une expérimentation sur le rat. Ils montrent à propos du chlorome transplantable du rat qu'un tiers de ces tumeurs dérivées d'une chloroleucémie spontanée peut s'accompagner d'un processus leucémique qui apparaît par « diffusion des cellules tumorales développées localement dans la zone de greffe ». Les auteurs concluent en disant que l'on peut voir toutes les formes de transition entre le chlorome simple ou avec métastases et le chlorome avec leucémie.

Travaillant ensuite sur une souche de leucémie lymphoïde transmissible chez le rat, Roussy et Guérin M. et P. obtiennent par injections sous-cutanées de broyat de foie et de rate leucémiques, une leucémie de type lymphoïde, donnant ainsi la preuve qu'on peut obtenir par inoculation locale une leucémie et qu'une atteinte d'emblée de tout un système cellulaire n'est pas nécessaire. Il y aurait encore ici une probabilité pour penser que, si tout le système hématopoïétique est intéressé, cela est dû à un « envahissement progressif de ce système par des cellules leucémiques qui se comportent comme des cellules tumorales. On ne peut donc plus opposer les leucémies comme affection de système aux tumeurs des tissus hématopoïétiques comme affections localisées. »

Que faut-il retenir de cette partie expérimentale ?

— La notion d'un facteur étiologique commun aux leucoses et aux tumeurs est évident dans les expériences d'Oberling et Guérin sur l'érythroblastose des poules.

— Travaillant sur une souche transmissible de leucémie lymphoïde, FURTH obtient des formes de transition analogues à celles rencontrées chez l'homme.

— Cet auteur a pu conclure qu'aucune différence morphologique n'existe entre les cellules tumorales et sanguines.

— ROUSSY et GUÉRIN M. et P. précisent que le processus leucémique, dans le cas de chlorome, se fait par diffusion des cellules tumorales. Ils obtiennent aussi une leucémie de type lymphoïde à partir d'injection sous-cutanée de broyat d'organes leucémiques et interprètent ce fait comme une probabilité supplémentaire pour considérer qu'une inoculation locale peut donner lieu à un processus diffus du type leucémie.

Rien ne nous permet pourtant d'extrapoler à la leucose humaine de tels résultats expérimentaux ; pourtant il importe de remarquer l'unité des manifestations morbides apparues en clinique et en laboratoire.

CHAPITRE IV

LE DÉBAT ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Des diverses constatations cliniques il ressort que la coexistence tumeur-leucose est loin d'être exceptionnelle, les cas relevés dans la littérature sont très nombreux et ne sont plus contestés, sinon dans leur interprétation. D'autre part, l'étude des leucoses expérimentales apporte des constatations probantes sur les liens unissant les mécanismes tumoraux et leucosiques.

A l'occasion de cette série d'observations, grâce aux examens histologiques systématiques s'y rapportant, il semble de plus qu'une parenté de structure existe entre les tumeurs sans manifestations sanguines et celles accompagnées d'un tableau leucémique ou d'une prolifération cryptoleucosique. Quel que soit le type de lymphosarcome — lymphocytique ou lymphoblastique — aucun caractère distinctif ne permet de séparer la tumeur isolée de celle coexistant avec un processus leucémique : il y a identité complète du point de vue histologique. Aucun détail microscopique ne permet même de dire quel est le potentiel évolutif de la tumeur : celle-ci représente-t-elle une leucose en puissance qui envahira plus tard la moelle et le sang circulant, ou évoluera-t-elle comme un sarcome pur ? Certains ont cru voir dans l'effraction de la capsule

par les éléments cellulaires une preuve de la nature essentiellement tumorale de l'affection ; or il se trouve que ce caractère peut également se rencontrer dans les ganglions de leucémie lymphoïde. Avec les méthodes histologiques actuelles, il n'est pas permis de prévoir l'évolution d'un lymphosarcome sur la seule constatation de ses caractères morphologiques. Ainsi, rien ne différencie la tumeur à évolution purement locale de celle accompagnée d'une prolifération cellulaire sanguine ou médullaire.

D'autre part, il semble incompatible avec les faits cliniques et histologiques que les lésions cutanées, observées en particulier au cours des leucoses lymphoïdes, soient toujours considérées comme des infiltrats; ces lésions sont exactement superposables aux processus lymphosarcomateux et rien ne permet de les différencier : leur structure présente le même monomorphisme cellulaire, avec une identique prolifération réticulaire, une égale abondance de cellules souches et la même orientation lymphoblastique ou lymphocytique.

Egalement sur le plan clinique, ces infiltrats — tels que les considère la théorie classique — peuvent être isolés ou associés et donner lieu à des variétés anatomiques particulières de formes de transition : en effet, ces « leucémides » peuvent apparaître au cours d'une leucose confirmée ou au cours d'une cryptoleucose, mais peuvent aussi se présenter comme le symptôme initial de l'affection et, dans ce cas, il est fréquent que le diagnostic clinique s'oriente plus vers le mycosis fongoïde ou les sarcoïdes de Boeck, que vers une hémopathie.

Le caractère d'infiltrat conféré à ces lésions cutanées, s'il tient du point de vue pathogénique au cours des leucoses, est absolument insoutenable lorsqu'il s'agit d'une lésion isolée ou associée à une cryptoleucose : en effet, nous avons vu se produire ces infiltrats dans l'observation IV. Or, il s'agit d'un malade atteint de leucose médullaire mais dont le sang est indemne de tout élément

cellulaire leucémique ; il ne pouvait être question dans ce cas d'un apport de cellules, nécessaires à la formation de prétendus infiltrats. De plus, aucune contestation n'est possible sur la nature des nodules apparus chez ce malade, ils sont identiques, du point de vue histologique, à ceux observés au cours d'une leucémie confirmée décrite dans l'observation XI.

Il semble donc que parler d'infiltrat dans l'observation IV est une impossibilité pathogénique et rien ne s'oppose histologiquement à ce que l'on fasse de ces nodules cutanés une variété anatomique de lymphosarcome, réalisant ainsi une association cryptoleucose-lymphosarcome. De même, dans l'observation XI, si on admet l'apparition possible d'infiltrats, il n'en est pas moins vrai que ceux-ci possèdent des critères histologiques qui ne les différencient en rien des nodules de l'observation précédente, de sorte que rien n'empêche de considérer aussi ces « leucémides » comme des lymphosarcomes à forme cutanée accompagnant une leucose médullo-sanguine, d'autant plus qu'une telle hypothèse est seule capable d'expliquer une lymphopoïèse importante dans certaines observations où le myélogramme est strictement normal (obs. de Lutz et Rossle) et dans d'autres où il n'est que partiellement modifié.

Une telle conception aurait le mérite non seulement de rendre compte de l'unité tout au moins morphologique des processus tumoraux lymphosarcomateux et des processus sanguins leucémiques, mais encore de classer sous une même appellation des lésions très polymorphes pour lesquelles la dénomination de « leucémides » illustrait bien l'impossibilité de toute classification.

CONCLUSIONS

Au cours de cette étude, nous avons mis en évidence l'unité qui semble devoir exister entre lymphosarcome et leucose lymphoïde. Les résultats expérimentaux sont en faveur d'une unité entre les deux processus ainsi que les observations cliniques qui font état de nombreuses formes de transition allant de la tumeur strictement localisée à la leucose avec envahissement du sang et de la moelle ; toutes les formes cliniques intermédiaires relient entre eux ces deux processus, de sorte qu'on pourrait les considérer comme les différentes étapes d'une même affection autonome. De même, l'identité histologique existant entre les tumeurs isolées et celles accompagnées de leucoses sont en faveur d'une théorie uniciste.

Il ressort de ces conclusions que rien n'empêche d'établir sur des preuves expérimentales, cliniques et histologiques une classification allant du lymphosarcome pur aux leucoses, en passant par toutes les formes intermédiaires de leucosarcomatoses.

Cette classification pourrait s'établir ainsi :

— Le lymphosarcome vient en premier lieu, quel que soit son potentiel évolutif, d'ailleurs impossible à prévoir (obs. I, II, III).

— La lymphomatose aleucémique à forme splénique, que l'on peut rapprocher du précédent, avec pour seule différence une lymphocytose exagérée qui peut être constatée dans la formule sanguine, mais avec les mêmes possibilités d'évolution vers la leucose (travaux de Brulé et coll. et P. E. Weill).

— La cryptoleucosarcomatose lymphoïde, caractérisée par l'association d'un lymphosarcome et d'un processus lymphoïde au niveau de la moelle, l'hémogramme étant normal (obs. IV, V, obs. de Huguenin, Delarue et Saracino).

— Le lymphosarcome associé à une leucose confirmée, mais avec un myélogramme normal ou évoluant très lentement vers la métaplasie lymphoïde. Cette forme de transition est caractérisée par son évolution particulièrement lente et sa pauvreté en symptômes cliniques (obs. de Lütz et Rössle; obs. de Dreyfus et Milliez).

— Le lymphosarcome suivi d'une phase leucémique progressive avec image subleucémique du sang et myélogramme à formule exclusivement lymphoïde (obs. de Huguenin, Delarue et Saracino).

— Le lymphosarcome coexistant d'emblée avec une leucémie médullo-sanguine.

Dans ce groupe, nous rangerons les leucoses à tumeurs cutanées (obs. XI).

— La leucose sans tumeurs, dernier terme de cette classification.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
R. DE GRAILLY.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 24 Octobre 1955
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Abel E., Verain, Heully F. & Simonin J., Leucémides cutanées. *Rev. Méd., Nancy,* 1943, 217-218.

Aubertin Ch., Article leucosarcomatose. Encycl. Méd.-Chir., Sang, 1937, 13017.

Aubertin Ch. & Patey G., Subleucémie lymphoïde à évolution lente. *Le Sang,* 1935, **9,** 539-543.

Banti G., Die Leukämie. *Zbl. allg. Path. path. Anat.,* 1904, **15,** 1-12.

Bernard J., Les maladies du sang et des organes hématopoïétiques. Flammarion, édit., Paris, 1948, 67-143.

Boidin L., Worms R. & Davoigneau, Lymphomatose typique subleucémique à évolution maligne. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1928, 1330-1336.

Boiron M., Leucoses, sarcomes ganglionnaires, leucosarcomatoses. Leurs déterminations médiastinales. *France Méd.,* 1953, **3,** 21-28.

Borchardt H., Beitrag zur Frage der Gewächse mit leukämischen Blutbild. *Verh. dtsch. path. Ges.,* 1927, **22,** 96.

Brulé M., Hillemand P. & Isch-Wall P., Lymphome splénique traité chirurgicalement avec succes. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1940, **47,** 869-871.

Civatte A., Tzanck A. & Dreyfuss A., Contribution à l'étude histologique des tumeurs leucémiques. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.,* 1937, 1273-1279.

Caussade L., Neimann N., Pierson M., Méraud A. & Duheille J., Leucosarcomatose à début cutané chez un enfant de quatre mois. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.,* 1953, 358-361.

Cooke J. V., Mediastinal tumor in acute leukemie clinical and rœntgenologic sindy. *Am. J. Dis. Child.,* 1932, **44,** 1153.

Debray J., Leucoses aiguës et sarcomes des organes hématopoïétiques. Thèse, Paris, 1951.

Debray J., Les leucosarcomatoses. *Gaz. Méd. France,* 1952, **59,** 939-944.

Dreyfus B. & Milliez P., Sur les aspects anatomo-cliniques des leucémies secondaires à des sarcomes lymphoïdes. *Sem. Hôp. Paris,* 1949, **25,** 3674-3676.

Ellermann V. & Bang, Experimentalle Leukämie bei Hühnern. *Zbl. Bakt.,* 21 janvier 1908.

Evans W. A. & Leucutia, The neoplasic nature of lymphatic leukemia and its relation to lymphosarcoma. *Amer. J. Roentgenol.*, 1926, **15,** 497-513.

Fiessinger N., Gaultier M. & Laur P. M., Sarcomatose lymphatique avec généralisation sanguine. *Ann. Méd.*, 1937, **42,** 498-509.

Fischer, Wasel & Burgler, Walter in article leucosarcomatose. Aubertin Ch., Encyclop. Méd.-Chir., Sang, 1937, 13017.

Flashmann D. H. & Leopold S. S., Leukosarkoma. *Amer. J. Med. Sci.*, 1929, **177,** 651-663.

Florentin P., Girard J., Jacob P. & Bender C., Manifestations cutanées d'une leucosarcomatose de Sternberg. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1939, 337-341.

Fontan A., Verger P. & M[lle] Jourdain, Tumeur du médiastin à type lymphosarcome : seule expression clinique d'une leucémie aiguë. *J. Méd. Bordeaux*, 1946, **17-18,** 351-354.

Furth J., Recent studies on the etiology and nature of leukemia. *Blood*, 1951, **6,** 964-975.

Furth J., Observations with a new transmissible strain of the leucosis (Leucemia) of fowls. *J. exp. Med.*, 1931, **53,** 243-267.

Furth J. & Strumia M., Studies on transmissible lymphoïde leukemia of mice. *J. exp. Med.*, 1931, **53,** 715-731.

Gougerot H. & Varay A., Aspect clinique de mycosis fongoïde. Formule leucémique du sang. Structure histologique de leucémie. *Arch. Derm. Syph. Paris*, 1939, **11,** 251-259.

Gowans J., *Glasg. Med. J.*, 1876. *In* thèse Louet, Paris, 1925.

Graciansky (de) P. & Paraf A., Les hématodermies. Masson & C[ie], Paris, 1949.

Grailly (de) R., Lachapèle A. P., Faure L., Leger H. & Biraben J., A propos de quatre observations de leucosarcomatose de type Sternberg. *Bull. Soc. Méd. Hôp Paris*, 1951, **3-4,** 133-134.

Guérin M., Recherches expérimentales sur les leucémies et les tumeurs du système réticulo-endothélial. *Rev. hématol.*, 1947, **1,** 13

Harrison R. & Mc Kelvey D., A case of mediastinal tumor associated with acute leukemia. *Lancet*, 1920, **1,** 252-253.

Hauswirth L., Rosenow G. & Lansman W., Lymphosarcoma terminating in lymphatic leukemia (Lymphosarcoma cell leukemia). *Acta haemat. (Basel)*, 1948, **1,** 45-54.

Huguenin R., Delarue J. & Saracino R., Lymphosarcomes et cryptoleucémies. *Gaz. Méd. France*, 1941, **48,** 531-532.

Isaac S. R., Lymphosarcoma cell leukemia. *Ann. Int. Med.*, 1937, **11,** 657-662.

Kato K. & Brunschwig A., Acute leukemia following lymphosarcoma. *Arch. Intern. Med.*, 1933, **51,** 77-89.

Landau A., Ein Fall von Lymphosarkom mit terminalen leukämischen Blutbild. *Z. Kinderheil.*, 1930, **48,** 614.

Lavergne (de) V., Abel E. & Debenedetti R., Tumeur du médiastin antérieur à type clinique de leucémie aiguë. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1930, **4**, 169.

Louet A., La leucosarcomatose. Thèse, Paris, 1925.

Lütz W., Erythrodermie exfoliante généralisée évoluant secondairement en érythrodermie leucémique (la peau comme lieu d'origine de la leucémie). *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1937, 1230-1236.

Mallet L. & Gasné L., Leucoses à formes tumorales. Contribution à l'origine du lymphosarcome. *Bull. Ass. franç. Cancer*, 1943, **31**, 150-159.

Margarot J., Rimbaud P. & Ravoire J., Lymphadénie aleucémique avec manifestations cutanées tumorales. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1939, 337-341.

Martin F., One some undescribed lesions in lymphosarcomatosis. *J. Med. Res.* In thèse Louet, Paris, 1925.

Morrison E., A case of lymphadenoma with leukemia. *Edimb. Med. J.*, 1877. *In* thèse Louet, Paris 1925.

Naegeli O., Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Springer, édit., Berlin, 1923.

Oberling Ch. & Guérin M., Nouvelles recherches sur la production de tumeurs malignes avec le virus de la leucémie transmissible des poules. *Bull. Ass. franç. Cancer*, 1933, **22**, 326-360.

Oberling Ch. & Guérin M., La leucémie érythroblastique ou érythroblastose transmissible des poules. *Bull. Ass. franç. Cancer*, 1934, **23**, 38-82.

Oberling Ch. & Guérin M., Rapports entre leucémie et cancer à la lumière des recherches expérimentales récentes. *Paris Méd.*, 1934, **91-92**, 239-245.

Oberling Ch., Guérin M. & Boikv, Recherches sur la leucémie transmissible (érythroblastose des poules). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, 559-562.

Packard F. A., Report of a case of multiple sarcomata in an infant. *Univ. Med. Mag. of univ. Pensylv., Philadelphie*, 1891, **3**, 387.

Palma P., Ein Fall von Sarkomatosis nach primären Thymussarkom verlaufend über dem Bilde einer lymphatische Leukämie. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1892, 784.

Paltauf R., Leukosarkomatose und Myeloblasten-Leukämie. *Wien. Klin. Wschr.*, 1912, **1**, 46.

Pautrier L. M. & Woringer F., Lésions dermo-hypodermiques disséminées ressemblant cliniquement à des sarcoïdes dermiques et constituées histologiquement par des éléments de la lignée lymphoblastique. *Bull. Soc. franç. Derm.Syph.*, 1934, 1459-1466.

Picard R., Perrin P. & Harveno P., Sarcomatose cervico-médiastinale avec leucémie aiguë. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1939, 923-928.

Pollak R., Ein Fall von Leukosarkomatose. *Wien. Klin. Wschr.*, 1907, **20,** 166.

Prade J. V., Contribution à l'étude du lymphosarcome. Thèse, Bordeaux, 1926.

Rocaz, Lymphocytémie aiguë avec hypertrophie du thymus chez un enfant de quatre ans. *Rev. mens. Mal. enfants, Paris,* 1902, **20,** 120.

Rössle R., Leucémie lymphatique sans atteinte systématisée du système lymphatique. *Virchow's Archiv.*, 1929, **275,** 310-329. *In* Traité des hématodermies, de Graciansky et Paraf, 1949, 37.

Rothe-Meyer & Engelbrecht-Holm J., Experimentalle studien über die Beziehungen zwischen Hühner Leukose und Sarkome an der Hand eines Stammes von übertragharer Leukose-Sarkom Kombination. *Acta path. microbiol. scand.*, 1933, **10,** 4.

Roussy G. & Guérin M., Etude expérimentale des leucémies et des tumeurs du système hématopoïétique. *Presse méd.*, 1942, **33,** 445-446.

Roussy G. & Guérin M. & P., Leucémies spontanées et transplantables du Rat. *Bull. Ass. franç. Cancer,* 1939, **28,** 214-242.

Roussy G. & Guérin M. & P., Etude de deux lymphosarcomes transplantables du Rat blanc. *Bull. Ass. franç. Cancer.*, 1942, **30,** 17-41.

Sezary A. & Rabut R., Lymphome cutané aleucémique. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1937, 1994-1996.

Sezary A., Bolgert & Galmich P., Forme cutanée de la leucémie lymphoïde. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1945, 71-72.

Smith S., Case of lymphosarcoma associated with leucocythemia. *Brit. Med. J.*, 1874, **2,** 638. *In* Thèse Louet, Paris, 1925.

Sternberg C., Ueber Leukosarkomatose. *Wien. Klin. Woch.*, 1908, **21,** 475.

Storti E., Identité étiologique et nature néoplasique des formes aiguës et chroniques de la leucémie myéloïde chez la Souris. Analogie avec la leucémie myéloïde humaine. *Paris méd.*, 1937, 97-110.

Storti E. & R., Modifications morphologiques du sang et des organes hématopoïétiques provoquées chez le Rat blanc par des injections intramédullaires de 1-2-benzopyrène. *Sang,* 1937, **2,** 749-753.

Taylor F., *Tr. Path. Soc. Lond.*, 1874, **25,** 246. *In* thèse Louet, Paris, 1925.

Turner F. C., Drawings of organs with microscopical section from cases of Hodgkin's disease and allied condition. *Tr. Path. Soc. In* thèse Louet, Paris, 1925.

Varadi S., Réticulosarcome leucémique. *Sang,* 1939, **13,** 1-20.

Verger P., Leucémies aiguës et tumeurs du médiastin. *Gaz. méd. France,* 1946, **53,** 375-377.

Warthin A. S., The neoplasm theory of leukemia with report a case supporting this view. *Tr. Ass. Amer. phys.*, 1904, **19,** 421.

Warthin A. S., The genetic neoplasic relationships of Hodgkin's disease aleukaemic and leukaemic lymphoblastoma and mycosis fongoïde. *Ann. Surg.*, 1931, **93,** 153-161.

Weber F. P., Acute Leukemia and so called mediastinal leukosarcomatosis. *Quart. J. Med. Oxford.*, 1918-1919, **12,** 212.

Webster L. T., Lymphosarcoma, lymphatic leukemia, leucosarcoma, Hodgkin's disease. *Johns Hopk. Hosp. Bull.*, 1921, **20,** 251-314.

Weill P. E., Un cas de lymphome splénique aleucémique reconnu par ponction de la rate. *Bull. Soc. Méd. Paris,* 9 juillet 1934.

Weill P. E., Manifestations cutanées des leucémies et des granulomatoses. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1937, 1209-1213.

Weill P. E., Isch-Wall P. & Bertrand, Leucémie aiguë avec tumeur mère médiastinale. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1930, **7,** 287.

Weill P. E., Perles S. & Fourest, Un cas de réticulosarcome leucémique. *Sang,* 1939, **13,** 937-954.

Bordeaux. — Imp. E. Drouillard, place de la Victoire, 3.